



⑮ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 198 01 811 A 1**

⑤ Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A 61 K 9/50**  
A 61 J 3/07  
// C07D 401/12, A61K  
31/44

⑳ Aktenzeichen: 198 01 811.8  
㉔ Anmeldetag: 19. 1. 98  
㉕ Offenlegungstag: 22. 7. 99

**DE 198 01 811 A 1**

㉑ Anmelder:  
STADA Arzneimittel AG, 61118 Bad Vilbel, DE

㉒ Vertreter:  
Maiwald GmbH, 80335 München

㉓ Erfinder:  
Schumann, Christof, 35767 Breitscheid, DE

㉔ Entgegenhaltungen:  
GB 22 90 965 A  
US 53 30 835  
EP 4 80 729 A1  
EP 4 26 479 A7  
EP 1 24 495 A2

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉕ Pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung

㉖ Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verarbeitung, enthaltend als Wirkstoff wenigstens einen Protonenpumpeninhibitor und gegebenenfalls pharmazeutisch akzeptable Trägerstoffe, sowie übliche Zusatz- und Hilfssubstanzen, wobei die Zubereitung eine gefüllte, nahtlose Kapsel ist, enthaltend ein Kapselfüllmaterial umfassend den mindestens einen Wirkstoff, der in einem Lösungs- und/oder Suspendiermittel gelöst bzw. suspendiert ist, und mindestens eine Schicht bzw. einen Film zum Beschichten des Kapselfüllmaterials.

**BEST AVAILABLE COPY**

**DE 198 01 811 A 1**

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung. Sie enthält als Wirkstoff wenigstens eine säurelabile heterozyklische Verbindung, wie einen Protonenpumpeninhibitor, wobei Omeprazol besonders bevorzugt ist. Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung ist insbesondere bestimmt zur Behandlung von Störungen oder Krankheiten des Gastrointestinaltrakts. Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung dieser neuen pharmazeutischen Zubereitung.

Protonenpumpeninhibitoren werden allgemein zur Hemmung der Magensäuresekretion sowohl bei Säugetieren als auch bei Menschen eingesetzt.

Allgemein werden sie zur Prävention und Behandlung von Störungen oder Krankheiten, die bei der Magensäuresekretion auftreten, verwendet, einschließlich z. B. Ösophagitis, Gastritis, Duodenitis, gastrischem Ulkus und duodenalem Ulkus. Weiterhin können Protonenpumpeninhibitoren zur Behandlung von anderen gastrointestinalen Störungen eingesetzt werden, bei denen erwünscht ist, daß eine Sekretion der Magensäure unterbleibt, z. B. bei Patienten, die sich einer Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) unterziehen. Weiterhin sind Protonenpumpeninhibitoren nützlich bei der Behandlung von Helicobacter-Infektion und damit in Zusammenhang stehenden Krankheiten.

Bekannte Protonenpumpeninhibitoren, die unter ihrem INN Namen bekannt sind, sind z. B. Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Pariprazol, Lémiprazol.

Geeignete Protonenpumpeninhibitoren sind z. B. in EP-A1-0005129, EP-A1-174 726, EP-A1-166 287, GB 2 163 747, WO 90/06925, WO 91/19711, WO 91/19712 beschrieben.

Die unter dem generischen Namen Omeprazol bekannte Substanz (5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol ist in EP-A1-0 005 129 beschrieben. Bestimmte Omeprazolsalze einschließlich alkalischer Omeprazolsalze sind in EP-A-0 124 495 und in WO 95/01977 beschrieben. Weiterhin sind Salze von einzelnen Omeprazolenantiomeren in WO 94/27988 beschrieben.

Protonenpumpeninhibitoren und insbesondere Omeprazol sind jedoch unter Feuchtigkeits- und Säureeinfluß extrem instabil. Z. B. liegt die Halbwertszeit des Abbaus von Omeprazol in wässrigen Lösungen, die pH-Werte von weniger als drei aufweisen, bei weniger als zehn Minuten. Der Abbau von Omeprazol wird von Säuren katalysiert, während alkalische Verbindungen zu einer Stabilisierung führen (siehe WO 96/24338). Die Stabilität von Omeprazol wird ebenfalls durch Wärme, organische Lösungsmittel und in gewisser Weise durch Tageslicht beeinflusst.

Aufgrund der vorgenannten Stabilitätsprobleme muß der Protonenpumpeninhibitor und insbesondere Omeprazol in Form von magensaftresistenten Zubereitungen verabreicht werden. Alle bisherigen Ansätze zur oralen Verabreichung von Protonenpumpeninhibitoren lösen dieses Problem über Darreichungsformen, bei denen der Protonenpumpeninhibitor bzw. das Omeprazol mit Feststoffen zu festen Arzneiformen verarbeitet wird. Beispielsweise seien hier US-4,853,230 sowie WO 96/24338 genannt. Ebenso wie in US-4,786,505, EP-0 277 741 und EP-A-0 342 522 werden in der Patentliteratur Zubereitungen beschrieben, die im wesentlichen aus einem festen Kern bestehen, in dem Omeprazol als stabilisiertes Alkalisalz formuliert ist. Dieser Omeprazol-Kern kann von mehreren Schichten geschützt werden.

WO 96/01623 beschreibt Omeprazoltablets mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, bestehend aus einem Omeprazol-Kernmaterial und darüberliegenden Beschichtungsschichten. Diese Hülle kann aus ein oder mehreren Schichten bestehen, wobei insbesondere eine Methacrylsäurecopolymer (L30D-55)-Schicht verwendet wird.

Daher ist es Aufgabe der Erfindung, eine neue pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung, enthaltend als Wirkstoff wenigstens einen Protonenpumpeninhibitor und insbesondere Omeprazol, bereitzustellen, wobei der Protonenpumpeninhibitor bzw. Omeprazol nicht mehr mit Feststoffen zu festen Arzneimitteln verarbeitet werden muß. Weiterhin soll ein Verfahren zur Herstellung dieser neuen pharmazeutischen Zubereitung angegeben werden.

Diese Aufgabe wird durch die neue pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung gem. Anspruch 1 gelöst. Die erfindungsgemäße Zubereitung besteht aus einer gefüllten nahtlosen Kapsel, die ein Kapselfüllmaterial d. h. einen Inhalt und einen Film zum Beschichten des Inhalts enthält. Der Inhalt des Kapselfüllmaterials besteht aus dem wenigstens einen Wirkstoff, der in einem Lösungs- und/oder Suspensionsmittel gelöst bzw. suspendiert ist und ggf. pharmazeutisch akzeptablen Trägerstoffen sowie üblichen Zusatz- und Hilfssubstanzen. Die erfindungsgemäße gefüllte nahtlose Kapsel ist mit mindestens einem Film bzw. einer Schicht beschichtet, so daß die Kapseln die Magenpassage überstehen und erst im Dünndarm den Wirkstoff freisetzen.

Erfindungsgemäß wurde festgestellt, daß Omeprazol erstmals in Form von Lösungen bzw. Suspensionen ebenfalls zu stabilen oralen magensaftresistenten Arzneimitteln verarbeitet werden können.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird weiterhin durch das Verfahren gemäß Anspruch 13 gelöst.

In den Unteransprüchen sind vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung enthalten.

Die Erfindung betrifft daher eine neue pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung, enthaltend als Wirkstoff wenigstens einen Protonenpumpeninhibitor und gegebenenfalls pharmazeutische akzeptable Trägerstoffe, sowie übliche Zusatz- und Hilfssubstanzen, wobei die erfindungsgemäße Zubereitung eine gefüllte, nahtlose Kapsel 1 ist, enthaltend ein Kapselfüllmaterial 2, umfassend den mindestens einen Wirkstoff, der in einem Lösungs- und/oder Suspensionsmittel gelöst bzw. suspendiert ist, und mindestens eine Schicht bzw. einen Film 3 zum Beschichten des Kapselfüllmaterials 2.

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der pharmazeutischen Zubereitung, wobei man gleichzeitig eine Beschichtungsschicht oder Filmlösung für die nahtlose(n) Kapsel(n) und die Lösung und/oder Suspension des wenigstens einen Wirkstoffes in eine Kuhlösung aus einer konzentrisch angeordneten Mehrfachdüse, die wenigstens aus zwei Düsen besteht, extrudiert, wobei die innere Düse einen kleineren Durchmesser als die äußere Düse aufweist, und wobei insbesondere die Kuhlflüssigkeit im Bereich des Strahleintritts in diese in den Strahl umhüllende Schwingungen versetzt wird, und der Strahlstrom unter Anwendung der Grenzflächenspannung kontinuierlich in kleine sphärische nahtlose Kapseltropfen 1 überführt wird. In einer besonderen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens kann man eine Mehrfachdüse mit wenigstens drei Düsen einsetzen, bestehend aus einer Außendüse und einer Innendüse und wenigstens einer Zwischendüse, die sich in der Mittelstellung zwischen der Außen- und Innendüse befindet.

Der Durchmesser der drei Düsen steigt graduell in der vorgenannten Reihenfolge an. Gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren wird gleichzeitig eine Filmlösung für die nahtlose Kapsel, die Lösung bzw. die Suspension der Wirksubstanz und eine weitere Filmlösung in eine Kühllösung extrudiert und der Strahlstrom der drei Flüssigkeiten unter Ausnutzung der Grenzflächenspannung kontinuierlich in kleine sphärische nahtlose Kapseltropfen 1 überführt.

Gemäß der Erfindung können die nahtlosen Kapseln 1 eine Größe von 0,3 mm bis 10,0 mm im Durchmesser, insbesondere eine Größe von 0,8 bis 3,0 mm im Durchmesser aufweisen.

Der Protonenpumpeninhibitor im Inneren der Kapsel 1 ist in einer besonderen Ausführungsform durch zwei Schichten 3 und 4 geschützt, einer enterischen Beschichtungsschicht 3 und einer Schicht, die die enterische Beschichtungsschicht 4 von den Protonenpumpeninhibitor abtrennt. Erfindungsgemäß kann die vorgenannte Hülle aus einer oder mehreren Schichten bestehen. Die Hüllen sind so gestaltet, daß die Mikrokapseln die Magenpassage überstehen und erst im Dünndarm den Wirkstoff freisetzen. Die so hergestellten Mikrokapseln können in Dosen/Sachets oder Kapseln abgefüllt und/oder unter Zusatz üblicher pharmazeutischer Hilfsstoffe zu Tabletten verpreßt werden.

Als Protonenpumpeninhibitor können Stoffe wie Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Pariprazol, Lemiprazol in Betracht, wobei Omeprazol bevorzugt ist. Als Wirkstoff kann gemäß einer besonderen Ausführungsform der Erfindung Omeprazol, ein alkalisches Salz von Omeprazol, ein einzelnes Enantiomer von Omeprazol oder ein alkalisches davon oder ein Magnesiumsalz von S-Omeprazol eingesetzt werden.

Bevor die erfindungsgemäßen nahtlosen Kapseln hergestellt werden, muß Omeprazol in einem geeigneten Lösungs- und/oder Suspensionsmittel gelöst bzw. suspendiert werden. Als geeignetes Lösungs- und/oder Suspensionsmittel kommen Paraffinöl, mittelkettige Triglyceride, Isopropylmyristat, Pflanzenöle, niedrigschmelzende Wachse in Betracht. Diesen Lösungs- bzw. Suspensionsmitteln können gegebenenfalls alkalisch reagierende Verbindungen zur Stabilisierung des Omeprazols zugesetzt werden. Derartig alkalisch reagierende Verbindungen sind z. B. Aminosäuren wie Lysin, Arginin, Ornitin, Histidin, puffernde Substanzen wie Trometamin, N-Aminozucker wie N-Methyl-D-glukamin (Meglumin), N-Ethyl-D-glukamin (Eglumin), Glukosamin, Dinatrium-N-stearoylglutamat, heterocyclische Aminderivate wie Piperazin, N-Methyl-piperazin, Morpholin. Alkalisalze von Zitronensäure, Weinsäure etc., oder Alkalisalze von Fettsäuren, oder Alkalimetallphosphate, Alkalisilikate oder Alkalikarbonate etc. Besonders bevorzugte alkalisch reagierende Verbindungen zur Stabilisierung sind Harnstoff, Natriumhydrogencarbonat, Natriumhydrogenphosphat und Natriumacetat.

Die Menge der alkalischen Verbindung sollte etwa 0,1 mmol/g Wirkstoff bis zu 15 mmol/g Wirkstoff betragen.

Die Hülle bzw. die Hüllen der erfindungsgemäßen nahtlosen Kapseln können aus Gelatine, Agar und/oder Kombinationen von Gelatine und/oder Agar mit Pektin und/oder Hydroxypropylmethylcellulose und/oder Chitosan und/oder Polyacrylaten bestehen, wobei Methacrylsäurecopolymer (z. B. L30D-55) bevorzugt sein können. Die Menge an verwendeter Gelatine und/oder Agar oder der vorbeschriebenen Gemische beträgt normalerweise 60 bis 90 Gewichtsprozent des Gesamtgewichtes des Kapselfilms. Geeignetes niederes Methoxypectin mit einem Molekulargewicht von nicht mehr als 200 000 und einem Methoxylierungsgrad von 1-6% liegt vorzugsweise in einer Menge von 5-20 Gew.-%, vorzugsweise in einer Menge von 10-15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Films, vor.

Die Beschichtungsschichten können ebenfalls pharmazeutisch akzeptable Weichmacher wie z. B. Phalsäureester, ethylalkohol, Polyethylenglykole etc. enthalten. Die Menge an Weichmacher beträgt üblicherweise 15-50 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Beschichtung. Um die säurelabilen Substanzen zu schützen, beträgt die Schichtdicke der Beschichtung wenigstens 10 µm, vorzugsweise 20 µm.

Das Kapselfüllmaterial 2 kann neben dem Wirkstoff noch Bindemittel, oberflächenaktive Substanzen, Füllstoffe und andere bekannte Zusatz- und Hilfsstoffe enthalten. Bindemittel sind zum Beispiel Cellulosen wie Hydroxypropylmethylcellulosen, Hydroxypropylcellulose und Carboxymethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Stärken und andere Substanzen.

Der Protonenpumpeninhibitor kann in einer Menge von 5-80 mg, insbesondere in einer Menge von 10-50 mg in der Kapselfüllung 2 vorliegen. Als Protonenpumpeninhibitor wird Omeprazol besonders bevorzugt.

Neben den nahtlosen Kapseln mit dem Protonenpumpeninhibitor kann zusätzlich mindestens ein weiterer Wirkstoff aus der Gruppe der NSAID wie Ibuprofen, Diclofenac, Piroxicam, Naproxen, Indomethazin, Fenoprofen, Acemetacin, Flurbiprofen, Ketoprofen oder ein pharmazeutisches Salz davon oder ein Enantiomeres davon vorliegen. Vorzugsweise liegt der Wirkstoff aus der Gruppe NSAID in einer Dosierung von 20-1000 mg vor.

In einer anderen Ausführungsform der Erfindung kann neben den nahtlosen Kapseln mit dem Protonenpumpeninhibitor zusätzlich eine oder mehrere antimikrobiell wirksame Substanzen vorliegen.

Geeignete antibakteriell wirksame Substanzen schließen z. B. Antibiotika, Tetracycline, Nitroimidazole, Penicilline, Cephalosporine, Carbopenemene, Aminoglykoside, Macrolid-Antibiotika, Linkosamid-Antibiotika, 4-Quinolone, Rifamycine, Nitrofurantoin ein. Beispiele sind: Ampicillin, Amoxicillin, Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Bacampicillin, Pivampicillin, Carbenicillin, Cloxacillin, Cycloxacillin, Dicloxacillin, Methicillin, Oxacillin, p-Peracillin, Ticarcillin, Flucloxacillin, Cefuroxime, Cefetamet, Cefetram, Cefixim, Cefoxitin, Cefazidim, Cefizoxim, Latamoxef, Cefoperazon, Ceftriaxon, Cefsulodin, Cefotaxim, Cephalixin, Cefaclor, Cefadroxil, Cefalotin, Cefazolin, Cefpodoxim, Cefibuten, Aztreonam, Tigemonam, Erythromycin, Dirithromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Clarithromycin, Clindamycin, Paldimycin, Lincomycin, Vancomycin, Spectinomycin, Tobramycin, Paromomycin, Metronidazol, Tinidazol, Ornidazol, Amifloxacin, Cinoxacin, Ciprofloxacin, Difloxacin, Enoxacin, Fleroxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Temafloxacin, Doxycyclin, Minocyclin, Tetracyclin, Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Methacyclin, Rolitetracyclin, Nitrofurantoin, Nalidixinsäure, Gentamicin, Rifampicin, Amikacin, Neilmicin, Imipenem, Cilastatin, Chloramphenicol, Furazolidone, Nifuroxazide, Sulfadiazin, Sulfametoxazol, Wismutsubsalizylat, kolloidales Wismutsubcitrat, Gramicidin, Mecillinam, Cloxiquin, Chlorhexidin, Dichlorobenzylalkohol, Methyl-2-pentylphenol, wobei Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Amoxicillin, Metronidazol, Tinidazol und Tetracyclin bevorzugt sind.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind folgende Wirkstoffkombinationen:

	Omeprazol	20 mg
	Clarithromycin	250 bzw. 500 mg
5	Metronidazol	400 mg

In einer anderen Ausführungsform der Erfindung ist eine Kombination von:

10	Omeprazol	20 mg
	Amoxicillin	1000 mg
	Clarithromycin	500 mg

- 15 als Füllmaterial 2 bevorzugt. In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird folgende Kombination als Wirkstoff in die nahtlosen Kapseln eingefüllt:

	Omeprazol	20 mg
	Clarithromycin	1000 mg
20	Metronidazol	400 mg

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung, können die nahtlosen Kapseln 1 in Hartgelatinekapseln eingefüllt und konfektioniert werden. In einer anderen Form kann die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung die Form einer Tablette aufweisen, die den Protonenpumpeninhibitor in Form von einzelnen, enterisch beschichteten gefüllten nahtlosen Kapseln enthält, wobei die enterisch Beschichtungsschicht 3 die einzelnen nahtlosen Kapseln beschichtet, um ihnen mechanische Festigkeit zu verleihen, so daß beim Tablettieren der gefüllten nahtlosen Kapseln 1 die Säurebeständigkeit der enterischbeschichteten gefüllten nahtlosen Kapseln 1 nicht beeinträchtigt wird.

Die nahtlosen Kapseln mit den Protoneninhibitoren können aber auch als solche oder zusammen mit weiteren Pulvergranulaten, Pellets in Beuteln oder Dosen bzw. Sachets eingefüllt sein.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Kapseln (vergleiche Fig. 1 bzw. Fig. 2) erfolgt über Zwei- bzw. Dreistoffdüsen, wobei gleichzeitig eine Beschichtungs- oder Filmlösung für die nahtlosen Kapseln und die Lösung und der Suspension des Wirkstoffes in eine Kühllösung aus einer konzentrisch angeordneten Mehrfachdüse extrudiert wird, wobei die innere Düse einen kleineren Durchmesser als die der äußeren Düse aufweist. Die Kühllösung wird gegebenenfalls im Bereich des Strahleintritts in diese in umhüllende Schwingungen versetzt und der Strahlstrom wird unter Ausnutzung der Grenzflächenspannung kontinuierlich in kleine sphärische nahtlose Kapseltropfen 1 überführt.

Fig. 1 ist eine schematische Darstellung der erfindungsgemäßen Mikrokapsel 1 mit einer Hülle 3. Omeprazol befindet sich in Lösung oder Suspension als Kapselfilmmaterial. Fig. 2 zeigt eine Omeprazolmikrokapsel 1 mit einer inerten oder magensaftresistenten Hülle 1 (Schicht 3) oder sowie einer zweiten magensaftresistenten Hülle 2 (Schicht 4).

Die Herstellung der erfindungsgemäßen nahtlosen Kapsel erfolgt über eine spezielle Technologie. Dabei wird die Lösung des Wirkstoffes 2 in den Düsenteil einer Zwei- bzw. Dreistoffdüse geleitet und aus der inneren Düse extrudiert und eine viskose Flüssigkeit 3 mit einer Hüllsubstanz, die in Wasser unlöslich ist, aus einer ringförmigen zweiten Düse extrudiert. Gleichzeitig wird eine weitere Lösung für die Hülle 4 aus der äußeren dritten Düse extrudiert und der Strahl in eine Kühllösung eingedüst, so daß die nahtlosen Kapseln 1 der Erfindung erhalten werden.

Die nahtlosen Kapseln 1 können dann gegebenenfalls getrocknet und gewaschen werden.

Im allgemeinen können Gelatine und/oder Kombinationen von Gelatine mit Pektin usw. als Hüllsubstanzen verwendet werden.

#### Beispiele

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne sie einzuschränken.

#### Beispiel 1

Im folgenden soll die Herstellung der Omeprazolmikrokapseln gemäß Fig. 1 beschrieben werden. Die Mikrokapsel hat folgende Zusammensetzung:

# DE 198 01 811 A 1

Zusammensetzung einer Mikrokapsel

Ausführungsbeispiel zu Fig. 1

Füllung: (Lösung (a))	Omeprazol	0,40 mg	Verhältnis 70 %
	Natriumlaurylsulfat	0,001 mg	
	Paraffinöl	8,00 mg	
Hülle: (Lösung (b))	Gelatine	1,823 mg	20 %
	Gummiarab.	0,351 mg	
	Pektin	0,687 mg	
		= 11,262 mg	

50 dieser Mikrokapseln werden in konventionelle Hartgelatinekapseln abgefüllt.

Unter Verwendung einer konzentrischen Doppeldüse wurde eine Omeprazolösung, die Paraffinöl und Natriumlaurylsulfat enthält (Lösung (a)), aus der inneren Düse extrudiert und eine Gelatine/Gummi-Arabikum/Pektinlösung auf 80°C erhitzt (Lösung (b)) und aus einer äußeren Düse zur gleichen Zeit in einem Verhältnis von 70% zu 20% ein Kühlmittel: in Pflanzenöl extrudiert, das eine Temperatur von etwa 12°C aufwies und eine Strömungsgeschwindigkeit von 0,3 m/Secunde hatte. Die erhaltenen Kapseln wurden getrocknet.

## Beispiel 2

Im folgenden wird die Herstellung der in Fig. 2 beschriebenen gecoateten Mikrokapseln beschrieben. Die Mikrokapseln hatten folgende Zusammensetzung.

Füllung: (Lösung (a))	Omeprazol	0,44 mg	Verhältnis 65 %
	Cetiol HE	1,25 mg	
	Paraffinöl	7,00 mg	
	Dinatriummonohydro- genphosphat	0,05 mg	
	Natriumlaurylsulfat	0,002 mg	
		= 8,742 mg	
Hülle 1: (Lösung (b))	Gelatine	1,537 mg	20%
	Gummiarab.	0,374 mg	
	Pectin	0,483 mg	
		= 2,394 mg	
Hülle 2: (Lösung (c))	Eudragit L100	1,038 mg	15%
	Triethylcitrat	0,085 mg	
	Talkum	0,256 mg	
	Titandioxid	0,132 mg	

Die Mikrokapseln wurden in Hartgelatinekapseln oder Sachets abgefüllt. Im Unterschied zu Fig. 1 wurde hier eine Dreistoffdüse verwendet und Lösungen der Hüllen (Lösung (b)), Lösung (c)) sowie Lösungen mit den Wirkstoffen (Lösung (a)) in einem Verhältnis von 65% : 20% : 15% gleichzeitig in Pflanzenöl mit einer Temperatur von 12°C extrudiert. Die Mikrogelatinekapseln wurden wie oben beschrieben getrocknet und in Hartgelatinekapseln oder Sachets abgefüllt.

### Beispiel 3

Es wurde eine gecoatete Mikrokapsel mit einer Dreistoffdüse, wie dies in Beispiel 2 beschrieben ist, mit den folgenden Zusammensetzungen hergestellt.

# DE 198 01 811 A 1

Zusammensetzung einer gecoateten Mikrokapsel

Füllung: (Lösung (a))	Omeprazol	0,50 mg	Verhältnis 65%
	Mittelkettige Triglyce- ride	6,03 mg	
	Natriumhydorgen- phosphat	0,0025 mg	
	Natriumlautylsulfat	0,002 mg	
		= 6,5345 mg	
Hülle: (Lösung (b))	Gelatine	1,625 mg	20%
	Gummiarab.	0,234 mg	
	Pectin	0,526 mg	
		= 2,385 mg	
Hülle 2: (Lösung (c))	HPMC phthalat	0,938 mg	15%
	Diethyl phthalat	0,023 mg	
		0,961 mg	
		= 9,8805 mg	

Die Mikrokapseln wurden dann weiter zu einer Tablette weiterverarbeitet mit der folgenden Tablettiernischung:

Omeprazol	
Mikrokapseln 40 Stück	395,22 mg
Maisstärke	225,00 mg
Mikrokristalline Cellulose	375,00 mg
Aerosil 200	5,00 mg
Magnesiumstearat	10,00 mg
	= 1010,22 mg

## Bezugszeichenliste

- 1 nahtlose Kapsel
- 2 Kapselfüllmaterial
- 3 Hülle 1 (inert) und/oder magensaftresistent
- 4 Hülle 2 magensaftresistent
- ※ Omeprazol in Suspension oder Lösung

## Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung, enthaltend als Wirkstoff wenigstens einen Protonenpumpeninhibitor und gegebenenfalls pharmazeutisch akzeptable Trägerstoffe, sowie übliche Zusatz- und Hilfssubstanzen, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Zubereitung eine gefüllte, nahtlose Kapsel (1) ist, enthaltend ein Kapselfüllmaterial (2) umfassend den mindestens einen Wirkstoff, der in einem Lösungs- und/oder Suspensionsmittel gelöst bzw. suspendiert ist, und mindestens eine Schicht bzw. einen Film (3) zum Beschichten des Kapselfüllmaterials (2).
2. Pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Kapseln eine Größe von 0,3 mm bis 10 mm im Durchmesser aufweisen.
3. Pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Kapseln eine Größe von 0,8 mm bis 3 mm im Durchmesser aufweisen.
4. Pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Protonenpumpeninhibitor durch zwei Schichten (3, 4) geschützt ist, eine enterische Beschichtungsschicht (4) und einen Film bzw. eine Schicht (3), die die enterische Beschichtungsschicht (4) von dem Protonenpumpeninhibitor abtrennt.
5. Pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Protonenpumpeninhibitor Omeprazol, ein alkalisches Salz von Omeprazol, ein einzelnes Enantiomer von Omeprazol oder ein alkalisches Salz davon oder das Magnesiumsalz von S-Omeprazol ist.
6. Pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Protonenpumpeninhibitor in einer Menge von 5 mg bis 80 mg, insbesondere in einer Menge von 10 mg bis 50 mg in der Kapselfüllung (2) vorliegt.
7. Pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungs- und/oder Suspensionsmittel eine alkalisch reagierende Verbindung zur Stabilisierung des Protonenpumpeninhibitors enthält.
8. Pharmazeutische Zubereitung einer oralen Verabreichung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den nahtlosen Kapseln mit dem Protonenpumpeninhibitor zusätzlich einen oder mehrere Wirkstoffe aus der Gruppe der NSAID wie Ibuprofen, Diclofenac, Piroxicam, Naproxen, Indomethazin, Fenoprofen, Acemetacin, Flurbiprofen, Uetoprofen oder pharmazeutisches Salz oder ein Enantiomeres davon enthält.
9. Pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 8, daß sie die neben den nahtlosen Kapseln mit dem Protonenpumpeninhibitor zusätzlich ein oder mehrere Antibiotika enthält.
10. Pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Hartgelatinekapsel vorliegt, in der die nahtlosen Kapseln (1) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 9 enthalten sind.
11. Pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Tablette vorliegt, die den Protonenpumpeninhibitor in Form von einzelnen, enterisch beschichteten, gefüllten nahtlosen Kapseln (1) enthält, wobei die enterische Beschichtungsschicht (3) die einzelnen nahtlosen Kapseln beschichtet, um ihnen mechanische Festigkeit zu verleihen, so daß beim Tabletieren der gefüllten nahtlosen Kapseln (1), die Säurebeständigkeit der enterisch beschichteten, gefüllten nahtlosen Kapseln (1) nicht beeinträchtigt wird.
12. Pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die nahtlosen Kapseln mit dem Protonenpumpeninhibitor als solche oder zusammen mit weiterem Pulvergranulat oder Pellets in Beuteln oder Dosen bzw. Sachets gefüllt sind.
13. Verfahren zum Herstellen der pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man gleichzeitig eine Beschichtungs- oder Filmlösung für die nahtlose(n) Kapsel(n) (1) und die Lösung und/oder Suspension des wenigstens einen Wirkstoffes in eine Kühllösung aus einer konzentrisch angeordneten Mehrfachdüse, die aus wenigstens zwei Düsen besteht, extrudiert, wobei die innere Düse einen kleineren Durchmesser als die äußere Düse aufweist, wobei insbesondere die Kühllösung im Bereich des Strahleintritts in diese in den Strahl umhüllende Schwingungen versetzt wird, und der Strahlstrom unter Ausnutzung der Grenzflächenspannung kontinuierlich in kleine sphärische nahtlose Kapseltropfen (1) überführt wird.
14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die zunächst einfach mikroverkapselte Wirkstofflösung bzw. -suspension im nächsten Schritt in einer Wirbelschicht mit einem weiteren magensaftresistenten Überzug (4) versehen wird.
15. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Mehrfachdüse mit wenigstens drei Düsen einsetzt, bestehend aus einer Außendüse und einer Innendüse und wenigstens einer Zwischendüse, die sich in der Mittelstellung zwischen der Außen- und Innendüse befindet, wobei der Durchmesser der drei Düsen graduell in dieser Reihenfolge ansteigt, und gleichzeitig eine Filmlösung für die nahtlose Kapsel, die Lösung bzw. die Suspension



# DE 198 01 811 A 1

der Wirksubstanz und eine weitere Fülllösung in eine Kühltösung extrudiert und der Strahlstrom der drei Flüssigkeiten unter Ausnutzung der Grenzflächenspannung kontinuierlich in kleine sphärische, nahtlose Kapseltropfen (1) überführt wird.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

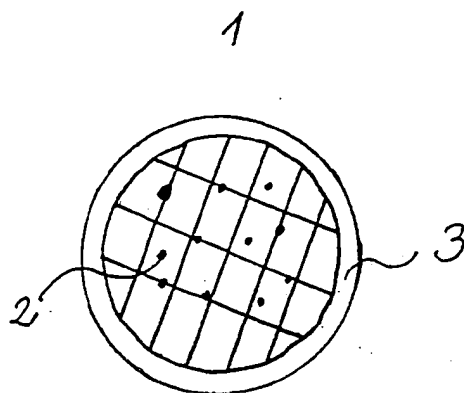


Fig. 1

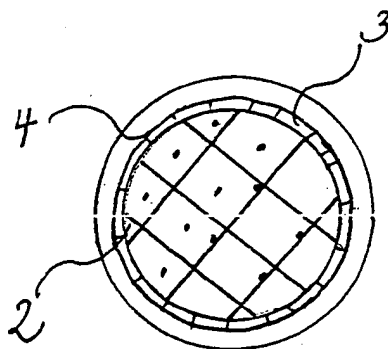


Fig. 2

### Translation

Offenlegungsschrift DE 198 01 811 A1  
of STADA Arzneimittel AG

Title: Pharmaceutical formulation for oral administration

Abstract: The invention relates to a pharmaceutical formulation for oral administration containing at least one proton-pump inhibitor as the active ingredient and optionally pharmaceutically acceptable carriers as well as usual additives and auxiliary agents, wherein the formulation is a filled seamless capsule containing a capsule filling material comprising said at least one active ingredient dissolved or suspended in a solvent and/or suspending agent, and at least one layer or film for coating the capsule filling material.

### Description

The invention relates to a novel pharmaceutical formulation for oral administration. It contains at least one acid-labile heterocyclic compound, such as a proton-pump inhibitor as an active ingredient, wherein omeprazole is particularly preferred. The pharmaceutical formulation according to the invention is designated, in particular, for the treatment of disorders or diseases of the gastro-intestinal tract. Further, the present invention relates to a method for producing said novel pharmaceutical formulation.

Proton-pump inhibitors are generally employed for inhibiting the secretion of gastric juice in mammals including humans.

They are generally employed for the prevention and treatment of disorders or diseases occurring upon the secretion of gastric juice, including, for example, esophagitis, gastritis, duodenitis, gastric ulcer and duodenal ulcer. Further, proton-pump inhibitors can be employed for the treatment of other gastro-intestinal

disorders in which it is desired that the secretion of gastric juice is prevented, for example, in patients who are subjected to therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). Further, proton-pump inhibitors are useful in the treatment of *Helicobacter* infection and related diseases.

Well-known proton-pump inhibitors, which are known by their INN names, include omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, pariprazole, leminoprazole.

Suitable proton-pump inhibitors are described, for example, in EP-A1-0 005 129, EP-A1-174 726, EP-A1-166 287, GB 2 163 747, WO 90/06925, WO 91/19711, WO 91/19712.

The substance known by the generic name of omeprazole, i.e., 5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole, is described in EP-A1-0 005 129. Particular omeprazole salts including alkaline omeprazole salts are described in EP-A-0 124 495 and WO 95/01977. Further, salts of individual omeprazole enantiomers are described in WO 94/27988.

However, proton-pump inhibitors and especially omeprazole are extremely unstable under the influence of moisture and acids. For example, the half-life for the degradation of omeprazole in aqueous solutions which have pH values of less than 3 is less than 10 minutes. The degradation of omeprazole is catalyzed by acids whereas alkaline compounds lead to stabilization (see WO 96/24338). The stability of omeprazole is also affected by heat, organic solvents and somehow by daylight.

Due to the above mentioned stability problems, the proton-pump inhibitor and especially omeprazole must be administered in the form of enteric-coated formulations. All previous approaches to the oral administration of proton-pump inhibitors solve this problem through dosage forms in which the proton-pump inhibitor or the omeprazole is processed with solids into solid dosage forms. For example, reference may be made to US-4,853,230 and WO 96/24338. Like in US-4,786,505, EP-0 277 741 and EP-A-0 342 522, the patent literature describes formulations which

essentially consist of a solid core in which omeprazole is formulated as a stable alkali metal salt. This omeprazole core may be protected by several layers.

WO 96/01623 describes sustained-release omeprazole tablets consisting of an omeprazole core material and coating layers. This coating may consist of one or more layers, use being made, in particular, of a methacrylic acid copolymer (L30D-55) layer.

Therefore, it is the object of the invention to provide a novel pharmaceutical formulation for oral administration containing at least one proton-pump inhibitor, especially omeprazole, as the active ingredient, wherein the proton-pump inhibitor or omeprazole need no longer be processed with solids into solid medicaments. Further, a method for producing this novel pharmaceutical formulation is to be provided.

This object is achieved by the novel pharmaceutical formulation for oral administration according to claim 1. The formulation according to the invention consists of a filled seamless capsule containing a capsule filling material, i.e., contents, and a film for coating said contents. The contents of the capsule filling material consists of said at least one active ingredient dissolved or suspended in a solvent and/or suspending agent, and optionally pharmaceutically acceptable carriers as well as usual additives and auxiliary agents. The filled seamless capsule according to the invention is coated with at least one film or layer so that the capsules resist the passage through the stomach and release the active ingredient only in the small intestine.

According to the invention, it has been established that omeprazole can be processed into stable oral enteric medicaments for the first time also in the form of solutions or suspensions.

The object of the invention is further achieved by the method according to claim 13.

The dependent claims contain advantageous embodiments of the invention.

Therefore, the invention relates to a novel pharmaceutical formulation for oral administration containing at least one proton-pump inhibitor as an active ingredient and optionally pharmaceutically acceptable carriers as well as usual additives and auxiliary agents, wherein the formulation according to the invention is a filled seamless capsule 1 containing a capsule filling material 2 comprising said at least one active ingredient dissolved or suspended in a solvent and/or suspending agent, and at least one layer or film 3 for coating the capsule filling material 2.

Further, the present invention relates to a method for producing the pharmaceutical formulation comprising the step of simultaneously extruding a coating layer or film solution for the seamless capsule or capsules and the solution and/or suspension of said at least one active ingredient into a cooling solution from a concentrically arranged multi-orifice die which consists of at least two orifices, wherein the interior orifice has a smaller diameter than that of the exterior orifice, and wherein, in particular, the cooling liquid is induced to perform vibration surrounding the jet in the zone where the jet enters the cooling liquid, and the jet stream is continuously converted to small spherical seamless capsule drops 1 making use of interfacial tension. In a particular embodiment of the method according to the invention, a multi-orifice die with at least three orifices can be employed, consisting of an exterior orifice and an interior orifice and at least one intermediate orifice which is in an intermediate position between the exterior and interior orifices. The diameter of the three orifices increases gradually in the above mentioned order. According to the method of the invention, a film solution for the seamless capsule, the solution or suspension of the active ingredient and another film solution are simultaneously extruded into a cooling solution, and the jet stream of the three liquids is continuously converted to small spherical seamless capsule drops 1 making use of interfacial tension.

According to the invention, the seamless capsules 1 may have a size of 0.3 mm to 10.0 mm in diameter, especially a size of 0.8 mm to 3.0 mm in diameter.

In a particular embodiment, the proton-pump inhibitor in the interior of capsule 1 is protected by two layers 3 and 4, an enteric coating layer 3 and a layer which separates the enteric coating layer 4 from the proton-pump inhibitor. According to

the invention, the above mentioned coat may consist of one or more layers. The coats are designed in such a way that the microcapsules resist the passage through the stomach and release the active ingredient only in the small intestine. The thus prepared microcapsules can be filled into doses/sachets or capsules and/or compressed into tablets with the addition of usual pharmaceutical auxiliary agents.

As the proton-pump inhibitor, there may be employed substances such as omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, pariprazole, lemiprazole, preferably omeprazole. According to a particular embodiment of the invention, omeprazole, an alkaline salt of omeprazole, a single enantiomer of omeprazole or an alkaline salt thereof or a magnesium salt of S-omeprazole may be employed as the active ingredient.

Before the seamless capsules according to the invention are prepared, omeprazole must be dissolved or suspended in a suitable solvent and/or suspending agent. As a suitable solvent and/or suspending agent, there may be used paraffin oil, medium-chain triglycerides, isopropyl myristate, vegetable oils, low-melting waxes. Optionally, alkaline compounds may be added to these solvents or suspending agents for stabilizing the omeprazole. Such alkaline compounds include, for example, amino acids, such as lysine, arginine, ornithine, histidine, buffer substances, such as trometamine, N-aminosugars, such as N-methyl-D-glucamine (meglumine), N-ethyl-D-glucamine (eglumine), glucosamine, disodium N-stearoyl-glutamate, heterocyclic amine derivatives, such as piperazine, N-methylpiperazine, morpholine, alkali metal salts of citric acid, tartaric acid etc., or alkali metal salts of fatty acids, or alkali metal phosphates, silicates or carbonates, etc. Particularly preferred alkaline compounds for stabilization include urea, sodium hydrogencarbonate, sodium hydrogenphosphate and sodium acetate.

The amount of the alkaline compound should be about from 0.1 mmol/g of active ingredient to 15 mmol/g of active ingredient.

The coat or coats of the seamless capsules according to the invention may consist of gelatin, agar and/or combinations of gelatin and/or agar with pectin and/or hydroxypropylmethylcellulose and/or chitosan and/or polyacrylates, wherein

methacrylic acid copolymers (e.g., L30D-55) may be preferred. The amount employed of gelatin and/or agar or of the above described mixtures is usually from 60 to 90% by weight of the total weight of the capsule film. A suitable lower methoxypectin with a molecular weight of not more than 200,000 and a degree of methoxylation of from 1 to 6% is preferably present in an amount of 5-20% by weight, preferably in an amount of 10-150% by weight, based on the total weight of the film.

The coating layers may also contain pharmaceutically acceptable softeners, such as phthalate ester cetyl alcohol, polyethylene glycols etc. The amount of softener is usually 15-50% by weight, based on the total weight of the coating. To protect the acid-labile substances, the layer thickness of the coating is at least 10  $\mu\text{m}$ , preferably 20  $\mu\text{m}$ .

In addition to the active ingredient, the capsule filling material 2 may also contain binders, surfactants, fillers and other known additives and auxiliary agents. Binders include, for example, celluloses, such as hydroxypropylmethylcelluloses, hydroxypropylcellulose and carboxymethylcellulose, polyvinyl pyrrolidone, starches and other substances.

The proton-pump inhibitor may be present in an amount of 5-80 mg, especially in an amount of 10-50 mg, in the capsule filling 2. A particularly preferred proton-pump inhibitor is omeprazole.

In addition to said seamless capsules with the proton-pump inhibitor, at least one further active ingredient from the group of NSAIDs may be additionally present, such as ibuprofen, diclofenac, piroxicam, naproxen, indomethazine, fenoprofen, acemetacin, flurbiprofen, ketoprofen or a pharmaceutical salt thereof or an enantiomer thereof. Preferably, the active ingredient from the group of NSAIDs is in a dosage of 20-1000 mg.

In another embodiment of the invention, one or more antimicrobials active substances may additionally be present in addition to the seamless capsules with the proton-pump inhibitor.



Suitable antibacterial active substances include, for example, antibiotics, tetracyclins, nitroimidazoles, penicillins, cephalosporins, carbopenemones, aminoglycosides, macrolide antibiotics, linkosamide antibiotics, 4-quinolones, rifamycins, nitrofurantoin. Examples include ampicillin, amoxicillin, benzylpenicillin, phenoxymethylpenicillin, bacampicillin, pivampicillin, carbenicillin, cloxacillin, clyclacillin, dicloxacillin, methicillin, oxacillin, p-peracillin, ticarcilin, flucloxacillin, cefuroximes, cefetamet, cefetram, cefixim, cefoxitin, ceftazidime, ceftizoxime, latamoxef, cefoperazone, ceftriaxone, cefsulodin, cefotaxime, cephalixin, cefaclor, cefadroxil, cefalothin, cefazoline, cefpodoxime, ceftibuten, aztreonam, tigemonam, erythromycin, dirithromycin, roxithromycin, azithromycin, clarithromycin, clindamycin, paldimycin, lincomycin, vancomycin, spectinomycin, tobramycin, paromomycin, metronidazole, tintidazole, ornidazole, amifloxacin, cinoxacin, ciprofloxacin, difloxacin, enoxacin, fleroxacin, norfloxacin, ofloxacin, temafloxacin, doxycyclin, minocyclin, tetracyclin, chlorotetracyclin, oxytetracyclin, methacyclin, rolitracyclin, nitrofurantoin, nalidixinic acid, gentamicin, rifampicin, amikacin, netilmicin, imipenem, cilastatin, chloramphenicol, furazolidones, nifuroxazides, sulfadiazine, sulfamethoxazole, bismuth subsalicylate, colloidal bismuth subcitrate, gramicidin, mecillinam, cloxiquin, chlorhexidin, dichlorobenzyl alcohol, methyl-2-pentylphenol, wherein clarithromycin, erythromycin, roxithromycin, azithromycin, amoxicillin, metronidazole, tinidazole and tetracylin are preferred.

According to the invention, the following combinations of active ingredients are preferred:

Omeprazole	20 mg
Clarithromycin	250 or 500 mg
Metronidazole	400 mg

In another embodiment of the invention, a combination of

Omeprazole	20 mg
Amoxicillin	1000 mg
Metronidazole	500 mg

is preferred as the filling material 2. In another embodiment of the invention, the following combination is filled into the seamless capsules as the active ingredient:

Omeprazole	20 mg
Clarithromycin	1000 mg
Metronidazole	400 mg

According to a particularly preferred embodiment of the invention, the seamless capsules 1 can be filled in hard-gelatin capsules and packaged. In another form, the pharmaceutical formulation according to the invention may have the form of a tablet which contains the proton-pump inhibitor in the form of individual enteric-coated filled seamless capsules, wherein the enteric coating layer 3 coats the individual seamless capsules to provide them with mechanical strength so that the acid resistance of the enteric-coated filled seamless capsules 1 is not adversely affected when the filled seamless capsules 1 are compressed into tablets.

However, the seamless capsules with the proton-pump inhibitors may also be filled in bags or doses or sachets as such or together with further powder granules or pellets.

The preparation of the capsules according to the invention (cf. Figure 1 or Figure 2) is effected by dual or triple nozzles, wherein a coating or film solution for the seamless capsules and the solution or suspension of the active ingredient are extruded into a cooling solution from a concentrically arranged multi-orifice die, wherein the interior orifice has a smaller diameter than that of the exterior orifice. The cooling liquid is optionally induced to perform vibration surrounding the jet in the zone where the jet enters the cooling liquid, and the jet stream is continuously converted to small spherical seamless capsule drops 1 making use of interfacial tension.

Figure 1 is a schematic representation of the microcapsule 1 according to the invention with a coat 3. Omeprazole is in solution or suspension as the capsule filling material. Figure 2 shows an omeprazole microcapsule 1 with an inert or enteric coat 1 (layer 3) and a second enteric coat 2 (layer 4).

The preparation of the seamless capsule according to the invention is effected by a special technology. Thus, the solution of the active substance 2 is fed to the nozzle portion of a dual or triple nozzle and extruded from the interior orifice, and a viscous liquid 3 with a coating substance which is insoluble in water is extruded from an annular second orifice. At the same time, a further solution for the coat 4 is extruded from the exterior third orifice, and the jet is ejected into a cooling liquid to obtain the seamless capsules 1 of the invention.

The seamless capsules 1 may then be optionally dried and washed.

Generally, gelatin and/or combinations of gelatin with pectin etc. may be used as coating substances.

#### Examples

The following Examples are intended to further illustrate the invention without limiting it.

#### Example 1

In the following, the preparation of the omeprazole microcapsules according to Figure 1 is to be described. The microcapsule has the following composition:

#### Composition of a microcapsule

Application Example corresponding to Figure 1

Filling: (solution (a))	Omeprazole	0.40 mg	Ratio 70%
	Sodium laurylsulfate	0.001 mg	
	Paraffin oil	8.00 mg	
Coat: (solution (b))	Gelatin	1.823 mg	20%
	Gum arabic	0.351 mg	
	Pectin	0.687 mg	
		= 11.262 mg	

Fifty of these microcapsules are filled into conventional hard-gelatin capsules.

Using a concentric dual nozzle, an omeprazole solution containing paraffin oil and sodium laurylsulfate (solution (a)) was extruded from the interior orifice, and a gelatin/gum arabic/pectin solution was heated at 80 °C (solution (b)) and simultaneously extruded from an exterior orifice at a ratio of 70% to 20% into a vegetable oil as a coolant which had a temperature of about 12 °C and a flow rate of 0.3 m/sec. The capsules obtained were dried.

### Example 2

In the following, the preparation of the coated microcapsules according to Figure 2 is described. The microcapsule has the following composition:

Filling: (solution (a))	Omeprazole	0.44 mg	Ratio 65%
	Cetiol HE	1.25 mg	
	Paraffin oil	7.00 mg	
	Disodium monohydrogenphosphate	0.05 mg	
	Sodium laurylsulfate	0.002 mg	
		= 8.742 mg	
Coat 1: (solution (b))	Gelatin	1.537 mg	20%
	Gum arabic	0.374 mg	
	Pectin	0.483 mg	
		= 2.394 mg	
Coat 2: (solution (c))	Eudragit L100	1.038 mg	15%
	Triethyl citrate	0.085 mg	
	Talcum	0.256 mg	
	Titanium dioxide	0.132 mg	

The microcapsules were filled into hard-gelatin capsules or sachets. In contrast to Figure 1, a triple nozzle was used, and solutions of the coats (solutions (b) and (c))

as well as solutions with the active ingredients (solution (a)) at a ratio of 65% : 20% : 15% were simultaneously extruded into a vegetable oil at a temperature of 12 °C. The microgelatin capsules were dried as described above and filled into hard-gelatin capsules or sachets.

### Example 3

A coated microcapsule was prepared with a triple nozzle as described in Example 2, with the following compositions:

Composition of a coated microcapsule

Filling: (solution (a))	Omeprazole	0.50 mg	Ratio 65%
	Medium-chain triglycerides	6.03 mg	
	Sodium hydrogenphosphate	0.0025 mg	
	Sodium laurylsulfate	0.002 mg	
		= 6.5343 mg	
Coat 1: (solution (b))	Gelatin	1.625 mg	20%
	Gum arabic	0.234 mg	
	Pectin	0.526 mg	
		= 2.385 mg	
Coat 2: (solution (c))	HPMC phthalate	0.938 mg	15%
	diethyl phthalate	0.023 mg	
		0.961 mg	
		= 9.8805 mg	

The microcapsules were then further processed into a tablet with the following tableting mixture:

Omeprazole	
Microcapsules 40 pieces	395.22 mg
Corn starch	225.00 mg
Microcrystalline cellulose	375.00 mg
Aerosil 200	5.00 mg
Magnesium stearate	10.00 mg
	= 1010.22 mg

List of reference symbols

- 1 seamless capsule
- 2 capsule filling material
- 3 coat 1 (inert) and/or enteric
- 4 coat 2 enteric
- ※ omeprazole in suspension or solution

CLAIMS:

1. A pharmaceutical formulation for oral administration containing at least one proton-pump inhibitor as an active ingredient and optionally pharmaceutically acceptable carriers as well as usual additives and auxiliary agents, **characterized in that** the formulation is a filled seamless capsule (1) containing a capsule filling material (2) comprising said at least one active ingredient dissolved or suspended in a solvent and/or suspending agent, and at least one layer or film (3) for coating the capsule filling material (2).
2. The pharmaceutical formulation for oral administration according to claim 1, characterized in that the capsules have a size of from 0.3 mm to 10 mm in diameter.
3. The pharmaceutical formulation for oral administration according to claim 1, characterized in that the capsules have a size of from 0.8 mm to 3 mm in diameter.
4. The pharmaceutical formulation for oral administration according to any of the preceding claims 1 to 3, characterized in that the proton-pump inhibitor is protected by two layers (3, 4), an enteric coating layer (4) and a film or layer (3) which separates the enteric coating layer (4) from the proton-pump inhibitor.
5. The pharmaceutical formulation for oral administration according to any of the preceding claims 1 to 4, characterized in that the proton-pump inhibitor is omeprazole, an alkaline salt of omeprazole, a single enantiomer of omeprazole or an alkaline salt thereof or a magnesium salt of S-omeprazole.
6. The pharmaceutical formulation for oral administration according to any of the preceding claims 1 to 5, characterized in that the proton-pump inhibitor is present in an amount of from 5 mg to 80 mg, especially in an amount of from 10 mg to 50 mg, in the capsule filling (2).

7. The pharmaceutical formulation for oral administration according to any of the preceding claims 1 to 6, characterized in that the solvent and/or suspending agent contains an alkaline compound for stabilizing the proton-pump inhibitor.
8. The pharmaceutical formulation for oral administration according to any of the preceding claims 1 to 7, characterized by additionally containing one or more active ingredients from the group of NSAIDs, such as ibuprofen, diclofenac, piroxicam, naproxen, indomethazine, fenoprofen, acetaminophen, flurbiprofen, ketoprofen or a pharmaceutical salt thereof or an enantiomer thereof.
9. The pharmaceutical formulation for oral administration according to any of the preceding claims 1 to 8, characterized by additionally containing one or more antibiotics in addition to the seamless capsules with the proton-pump inhibitor.
10. The pharmaceutical formulation for oral administration according to any of the preceding claims 1 to 9, characterized by being in the form of a hard-gelatin capsule which contains said seamless capsules (1) according to any of the preceding claims 1 to 9.
11. The pharmaceutical formulation for oral administration according to any of the preceding claims 1 to 9, characterized by being in the form of a tablet which contains the proton-pump inhibitor in the form of individual enteric-coated filled seamless capsules (1), wherein the enteric coating layer (3) coats the individual seamless capsules to provide them with mechanical strength so that the acid resistance of the enteric-coated filled seamless capsules (1) is not adversely affected when the filled seamless capsules (1) are compressed into tablets.
12. The pharmaceutical formulation for oral administration according to any of the preceding claims 1 to 8, characterized in that the seamless capsules



with the proton-pump inhibitor are filled in bags or doses or sachets as such or together with further powder granules or pellets.

13. A method for producing the pharmaceutical formulation according to any of the preceding claims 1 to 9, characterized by the step of simultaneously extruding a coating or film solution for the seamless capsule or capsules (1) and the solution and/or suspension of said at least one active ingredient into a cooling solution from a concentrically arranged multi-orifice die which consists of at least two orifices, wherein the interior orifice has a smaller diameter than that of the exterior orifice, and wherein, in particular, the cooling liquid is induced to perform vibration surrounding the jet in the zone where the jet enters the cooling liquid, and the jet stream is continuously converted to small spherical seamless capsule drops (1) making use of interfacial tension.
14. The method according to claim 13, characterized in that the at first singly micro-encapsulated solution or suspension of the active ingredient is provided with a further enteric coating (4) in a fluidized bed in the next step.
15. The method according to claim 13, characterized in that a multi-orifice die with at least three orifices is employed, consisting of an exterior orifice and an interior orifice and at least one intermediate orifice which is in an intermediate position between the exterior and interior orifices, wherein the diameter of the three orifices increases gradually in the above mentioned order, and a film solution for the seamless capsule, the solution or suspension of the active ingredient and another film solution are simultaneously extruded into a cooling solution, and the jet stream of the three liquids is continuously converted to small spherical seamless capsule drops (1) making use of interfacial tension.

(includes 1 page of drawings)

1

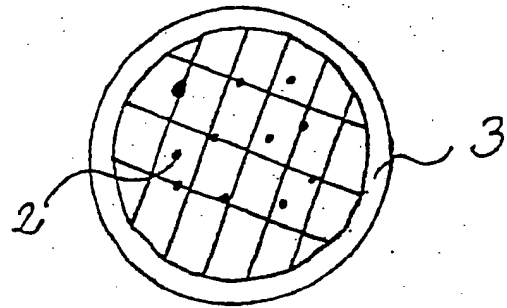


Fig. 1

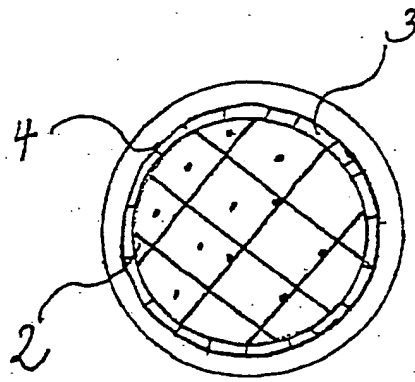


Fig. 2

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**